



# Atypowe złamania podkrętarzowe po długoterminowym leczeniu bisfosfonianami

## Atypical subtrochanteric fractures after long-term bisphosphonate therapy

Edward Czerwiński

Zakład Chorób Kości i Stawów, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2011; 62 (1): 84–87

### Streszczenie

W ostatnich latach ukazało się wiele publikacji dotyczących atypowych złamań podkrętarzowych po długotrwałym leczeniu bisfosfonianami. W opisie kilku serii przypadków udokumentowano wystąpienie złamań o typowym przebiegu klinicznym i obrazie radiologicznym. Doniesień tych nie potwierdzono w badaniach epidemiologicznych, które jednak nie mają znamienności statystycznej. Ocenia się, że złamania te są bardzo rzadkie (2,3 na 10 000 lat życia pacjentów). Sugeruje się, że równoczesne stosowanie steroidów lub inhibitorów pompy protonowej z bisfosfonianami może zwiększać ryzyko wystąpienia złamania. (*Endokrynol Pol* 2011; 62 (zeszyt edukacyjny II): 42–45)

**Słowa kluczowe:** osteoporoza, bisfosfoniany, złamania atypowe, złamania zmęczeniowe

### Abstract

There have been many reports published in recent years on atypical subtrochanteric fractures after long-term bisphosphonates therapy. In a description of a few series of cases, fractures of typical clinical course and radiological image have been documented. These fractures are estimated as very rare (2.3 per 10,000 patient-years). It is suggested that a subsequent use of steroids or proton pump inhibitors with bisphosphonates may increase the risk of fracture occurrence. (*Pol J Endocrinol* 2011; 62 (education supplement II): 42–45)

**Key words:** osteoporosis, bisphosphonates, atypical fractures, fatigue fractures

## Wstęp

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą wymagającą długotrwałego, wieloletniego leczenia. Obecnie w terapii dominują bisfosfoniany, a do najczęściej przepisywanych należy alendronian, następnie ibandronian, rizedronian i rzadziej zolendronian. Badania kliniczne, które trwały 3–5 lat, wykazały ich bezpieczeństwo i dużą skuteczność w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym — około 50% [1–3]. Powstaje zatem pytanie, czy stosowanie tych leków przez dłuższy okres, na przykład 10 lat, jest bezpieczne. Jednym z podnoszonych ostatnio problemów jest możliwość wystąpienia złamania podkrętarzowego typu zmęczeniowego, nazywanego w literaturze „atypowym”. Złamania podkrętarzowe (do 5 cm poniżej krętarza mniejszego) są najrzadszą formą złamań bliższego końca kości udowej. W Polsce stanowią one 5,6% złamań bliższego końca kości udowej w porównaniu z 50,4% złamań szyjki i 44% złamań międzykrętarzowych [4].

## Mikropęknięcia i złamanie zmęczeniowe

Efekt terapeutyczny bisfosfonianów w osteoporozie jest wynikiem ich działania antyresorpcyjnego. Zmniejszają one liczbę powstających osteoklastów, obniżają ich aktywność i zwiększają apoptozę. W ten sposób zapobiegają dalszej destrukcji kości, a zwalniając znacznie tempo jej przebudowy, umożliwiają wtórną mineralizację i powodują zwiększenie gęstości kości [1]. Stała przebudowa kości jest niezbędna do utrzymania jej jakości rozumianej jako odporność na złamanie. Przebudowa ta zawsze rozpoczyna się od resorpcji kości, którą inicjują pojawiające się mikropęknięcia (*microcracks*). Po etapie resorpcji może nastąpić faza kościotworzenia. Znaczne i długotrwałe zahamowanie resorpcji kości uniemożliwia jej przebudowę, a co się z tym wiąże zwiększa mineralizację i sztywność kości oraz powoduje akumulację mikropęknięć. To z kolei prowadzi do mikrozłamań i może spowodować złamanie zmęczeniowe.



Prof. dr hab. med. Edward Czerwiński, Zakład Chorób Kości i Stawów, WNZ, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 32, 31-501 Kraków, Poland, e-mail: czerwinski@kcm.pl

Takie złamania występowały u osób z osteoporozą leczonych dużymi dawkami fluoru, które powodowały nadmierną mineralizację kości [5]. Złamania zmęczeniowe pojawiają się również w sytuacji, kiedy przebudowa kości nie nadąża za nadmiernym obciążeniem mechanicznym szkieletu. Są to dobrze znane złamania kości śródstopia u rekrutów czy złamania podkrętarzowe u nieprzystosowanych biegaczy po długotrwałych treningach [6, 7].

W preparatach biopsji kości u ludzi leczonych na osteoporozę mikropęknięcia opisuje się bardzo rzadko. Wynika to przede wszystkim z faktu, że do ich uwidocznienia konieczne jest specjalne barwienie preparatów, które stosuje się wyjątkowo. Nasilenie mikropęknięć przy podawaniu dużych dawek bisfosfonianów udokumentowano w badaniach doświadczalnych psów [8]. Zwiększenie mikropęknięć u kobiet leczonych długotrwale bisfosfonianami w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzili Stepan i wsp. [9].

### Atypowe złamanie podkrętarzowe — serie przypadków

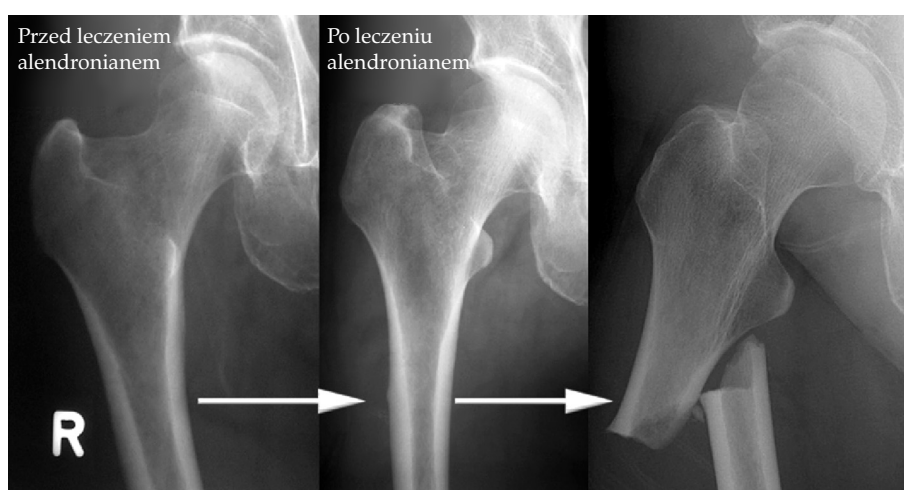
W 2005 roku ukazało się jedno z pierwszych doniesień o podkrętarzowych złamaniach zmęczeniowych po długotrwałej terapii bisfosfonianami. Odvina i wsp. opisali 9 przypadków nietypowych złamań podkrętarzowych u pacjentek leczonych bisfosfonianami przez okres 1–8 lat. Część z tych chorych leczono steroidami i preparatami estrogenowymi. U 4 odnotowano opóźnienie gojenia złamania [10]. Od tego czasu ukazało się kilkadziesiąt doniesień opisujących charakterystyczny przebieg kliniczny, a także obraz radiologiczny.

W 2008 roku Kwek i wsp. [11], analizując wszystkie przyjęcia chorych ze złamaniami niskoenergetycznymi w okresie 2 lat, zidentyfikowali 17 przypadków złamań podkrętarzowych. Wszyscy pacjenci otrzymywali bisfosfoniany przez średnio 4,4 roku (2–8 lat). Żaden z chorych nie zażywał dodatkowych leków wpływających na metabolizm kości. U większości złamanie podkrętarzowe było poprzedzone bólami uda trwającymi od tygodnia do 2 lat. W obrazie radiologicznym dominowało pogrubienie warstwy korowej kości, po którym występowało poprzeczne złamanie. U 3 chorych po kilku miesiącach od złamania nastąpiło złamanie po drugiej stronie (ryc. 1–3) [11].

W 2009 roku Lenart i wsp. [12] porównali niskoenergetyczne złamania podkrętarzowe oraz złamania szyjki i międzykrętarzowe wśród pacjentów przyjętych do szpitala w ciągu 7 lat. Materiał obejmował 41 złamań podkrętarzowych i 82 złamania szyjki i międzykrętarzowe. Spośród 15 badanych ze złamaniem podkrętarzowym 10 zażywało bisfosfoniany przez średnio 7,3 roku. W obrazie radiologicznym stwierdzono pogrubienia warstwy korowej kości z jej uwypukleniem wewnętrznym. Badania dokumentują znamienne dłuższy czas leczenia bisfosfonianami u osób z atypowymi złamaniami w stosunku do pacjentów, którzy doznali złamania międzykrętarzowego lub szyjki kości udowej [12].

### Atypowe złamania podkrętarzowe — dane epidemiologiczne

Złamania podkrętarzowe stanowią 5–10% złamań bliższego końca kości udowej [4, 13, 14]. Opisane serie przypadków złamań atypowych nie znajdują popar-



**Rycina 1.** Radiogram chorej dokumentuje charakterystyczny obraz atypowego złamania podkrętarzowego. Pogrubienie warstwy korowej z uwypukleniem wewnętrznym oraz poprzeczne, krótkie złamanie boczne ([11] dzięki uprzejmości Prof. Ernesta Kweka)

**Figure 1.** Radiogram of a female patient shows the characteristic picture of atypical subtrochanteric fracture. Cortical thickening with medial spike and transverse, short, oblique fracture [11], by courtesy of Prof. Ernest Kwek



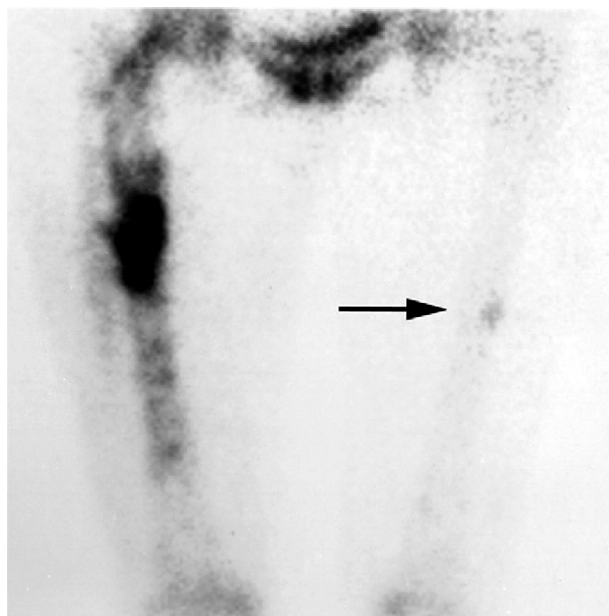
**Rycina 2.** Chora 55 lat, leczona 5 lat alendronianem. Po prawej typowe złamanie krótkie skośne a po lewej pogrubienie warstwy korowej [11], dzięki uprzejmości Prof. Ernesta Kweka

**Figure 2.** A female patient, 55 years old, treated with alendronate for 5 years. On the right side, typical, short oblique fracture, and on the left side, cortical thickening are visible. [11], by courtesy of Prof. Ernest Kwek

cia w danych epidemiologicznych głównie z powodu rzadkiego występowania złamań podkrętarzowych.

W publikacji z 2010 roku Black i wsp. [15] przeprowadzili analizę złamań bliższego końca kości udowej w dużych badaniach klinicznych: *Fracture Intervention Trial* (FIT) — alendronian, *Fracture Intervention Trial Long-Term Extension* (FLEX) — przedłużenie badania FIT do 10 lat, badanie HORIZON — zolendronian. Dokonano analizy wszystkich złamań bliższego końca kości udowej, a materiał obejmował 14 195 kobiet w wieku pomenopauzalnym, u których stwierdzono zaledwie 284 złamania bliższego końca kości udowej.

W materiale tym było jedynie 12 złamań podkrętarzowych u 10 pacjentek. Niestety autorzy dysponowali w tym przypadku tylko 1 (sic!) radiogramem i ewentualne atypie opisywano tylko na podstawie opisów radiologicznych. Częstość ryzyka złamania podkrętarzowego określono na 2,3 na 10 000 lat życia chorych. W poszczególnych badaniach z grupą kontrolną przyjmującą placebo względne ryzyko jego wystąpienia w stosunku do grupy kontrolnej wynosiło: 1,03 w przypadku alendronianu [FIT 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,06–16,46], 1,5 w przypadku zolendronianu [HORIZON-PFT (*Pivotal Fracture Trial*) 95% CI: 0,25–9,00], 1,33 w przypadku przedłużonego podawania alendronianu (FLEX 95% CI: 0,12–14,67). Wyniki te nie mają znamienności statystycznej. Ich znaczny rozrzut jest rezultatem niewielkiej liczby przypadków. Należy jednak zauważyć, że nie stwier-



**Rycina 3.** Scyntygrafia chorej, której radiogram przedstawiono na rycinie 2. Stan po zespoleniu złamania podkrętarzowego po jednej stronie. Widoczne zwiększenie wychwytu znacznika po stronie prawej ([11] dzięki uprzejmości Prof. Ernesta Kweka)

**Figure 3.** Bone scintigraphy of a patient presented on Figure 2. Status after subtrochanteric fracture fixation on the left, and increased uptake of marker on the right side

dzono złamań podkrętarzowych w badaniu FLEX po 10-letnim podawaniu alendronianu [15].

Autorzy zwracają uwagę, że na wystąpienie złamania mogą wpływać dodatkowe czynniki, jak stosowanie steroidów [16, 17] i inhibitorów pompy protonowej [18, 19].

## Podsumowanie

Z dotychczasowych doniesień wynika, że u chorych leczonych bisfosfonianami mogą występować złamania zmęczeniowe, opisywane również w przypadkach niezwiązanych z leczeniem osteoporozy. W seriach opisanych przypadków atypowych złamań podkrętarzowych przedstawiono ich charakterystyczny obraz radiologiczny, identyczny u wielu autorów. Dane epidemiologiczne nie potwierdzają jednoznacznie zależności wzrostu ryzyka wystąpienia tych złamań od czasu stosowania bisfosfonianów, ale też nie wykluczają takiej możliwości. Wiadomo jednak, że są to złamania niesłychanie rzadkie (2,3 na 10 000 lat życia pacjentów). Najprawdopodobniej na ryzyko ich wystąpienia może wpływać równoczesne stosowanie steroidów lub inhibitorów pompy protonowej. Wszyscy są zgodni, że problem ten wymaga dalszych badań.

## Piśmiennictwo

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB i wsp. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures, Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535–1541.
2. McClung MR, Geusen P, Miller PD i wsp. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333–334.
3. Black DM, Delmas PD, Eastell R i wsp. HORIZON Pivotal Fracture Trial: Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
4. Czerwiński E, Kanis JA, Trybulec B i wsp. The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 1363–1367.
5. Schnitzler CM, Wing JR, Gear KA, Robson HJ. Bone fragility of the peripheral skeleton during fluoride therapy for osteoporosis. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 261: 268–275.
6. Butler JE, Brown SL, McConnell BG. Subtrochanteric stress fractures in runners. *Am J Sports Med* 1982; 10: 228–232.
7. Leinberry CE, McShane RB, Stewart Jr WG, Hume EL. A displaced subtrochanteric stress fracture in a young amenorrheic athlete. *Am J Sports Med* 1992; 20: 485–487.
8. Boivin G, Chavassieux P, Santora AC i wsp. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27: 687–694.
9. Stepan JJ, Burr DB, Pavo I i wsp. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2007; 41: 378–385.
10. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294–1301.
11. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury* 2008; 39: 224–231.
12. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008; 358: 1304–1306.
13. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1095–1102.
14. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM i wsp. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporosis Int* 2010; 21: 399–408.
15. Black DM, Kelly MP, Genant HK i wsp. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362: 1761–1771.
16. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, Chavassieux PM, Boivin G, Papapoulos SE. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1736–1740.
17. Capeci CM, Tejwani NC. Bilateral low energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 2556–2561.
18. Armamento-Villareal R, Napoli N, Diemer K i wsp. Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series. *Calcif Tissue Int* 2009; 85: 37–44.
19. Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Sudhaker Rao D. Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 72: 161–168.